

518 Recd

02 AUG 2001

09/890745

PATENT APPLICATION

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re United States Patent Application of:

Applicant: Stefan Matysiak

Atty. Docket No.: 4121-128

Application No.: New U.S. National Stage Application of
PCT International Application
PCT/DE00/00365

International Filing Date: 4 February 2000

23448

PATENT TRADEMARK OFFICE

Priority Date Claimed: 5 February 1999 (German Appl. No. 199 04
784.7)Title: FLOW-THROUGH DEVICE AND ITS
USE FOR BINDING POLYMERS TO
MEMBRANE SURFACESEXPRESS MAIL CERTIFICATE

I hereby certify that I am mailing the attached documents to the
Commissioner for Patents on the date specified, in an envelope
addressed to the Commissioner for Patents, Washington, DC 20231,
and Express Mailed under the provisions of 37 CFR 1.10.

Blake Crouch

August 2, 2001

Date

EL831358293US

Express Mail Label Number

**SUBMISSION UNDER 35 U.S.C. §371 OF UNITED STATES PATENT
APPLICATION (NATIONAL PHASE PROCEEDINGS) BASED ON
INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE00/00365 AND CLAIMING
PRIORITY OF GERMAN PATENT APPLICATION NO. 199 04 784.7**

Commissioner for Patents
Box PATENT APPLICATION
Washington, DC 20231

Sir:

Submitted herewith for filing under the provisions of 37 CFR 1.53 and 35 U.S.C. § 371 is the above-
referenced patent application, based on International Patent Application No. PCT/DE00/00365 and

01132

1-17-61
06112000

claiming priority of German Patent Application No. 199 04 784.7. A copy of the PCT International Application and related documents as originally filed are included. An English translation of the application is included having 8 pages of specification, 2 pages of claims, 1 page of Abstract, 7 sheets of Figures. Also included is a set of amended claims pursuant to Rule 66 PCT, The EPO Search Report is included. Also included is a Preliminary Amendment, an unsigned Declaration and Power of Attorney, a check in the amount of \$430.00, fee transmittal form and a transmittal letter.

Please direct correspondence relating to this application to Steven J. Hultquist, Intellectual Property Technology Law, P.O. Box 14329, Research Triangle Park, NC 27709, and direct telephonic communications relating to this application to Marianne Fuierer at (919) 419-9350.

Respectfully submitted,

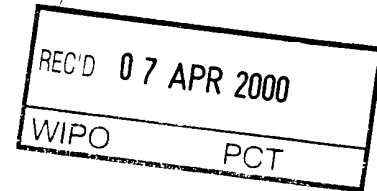


Marianne Fuierer
Registration No. 39,983
Attorney for Applicants

**INTELLECTUAL PROPERTY/
TECHNOLOGY LAW**

P.O. Box 14329
Research Triangle Park, NC 27709
Tel: (919) 419-9350
Fax: (919) 419-9354
Attorney Ref: 1121-128





Bescheinigung

Die Anmelderin Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des öffentlichen Rechts in Heidelberg, Neckar/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen"

am 5. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole B 01 J, B 01 D und C 07 B der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

München, den 28. März 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 04 784.7

Ebert

Anmelder: Deutsches Krebsforschungszentrum
Unser Zeichen: K 2586 - sch / msl

Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen, deren Position dort über x,y-Parameter festgelegt wird. Insbesondere wird diese Durchflußeinrichtung bei einem Verfahren zur Synthese von membrangebundenen Molekülbibliotheken eingesetzt.

10

Die Festphasensynthese von Oligomeren oder kleineren organischen Verbindungen an quellbaren oder nicht quellbaren Trägermaterialien findet meistens an Harzen aus relativ inerten Polymeren (z.B. hochvernetztem Polystyrol) statt, die zu kleinen monodispersen Kügelchen oder zu Pulvern mit einer definierten Zahl von funktionellen Gruppen an ihrer Oberfläche gefertigt sind. Nach Abschluß der
15 Synthese bzw. entsprechender Entschützungsprozeduren, die in getrennten Reaktionskammern stattfinden, können diese Produkte in geeigneten Gefäßen aufgefangen werden. Das ursprüngliche Raster, also die Anordnung bei der Synthese geht dabei verloren oder muß durch aufwendige Maßnahmen wiederhergestellt werden, z.B. durch Umpipettieren. Mit dieser Methode ist es damit fast unmöglich ganze Molekülbibliotheken aufzubauen.

Desweiteren gibt es die Synthese von "spatially addressable combinatorial libraries", also Molekülbibliotheken, bei denen die Information über die Sequenz bzw.
25 die durchgeführten chemischen Schritte über die x,y-Anordnung festgelegt sind. Hier ist insbesondere die parallele Synthese von "Molekül-Arrays" nach der SPOT-Methode (Frank, R., Tetrahedron 48, S. 9217-9232, 1992) auf porösen Membranen hervorzuheben, deren hauptsächlicher Nachteil in einem hohen Zeitaufwand sowie in einem nur mangelhaft entwickelten Automatisierungsgrad

besteht.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht deshalb darin, eine Vorrichtung bereitzustellen, mit der eine automatisierbare Methode zum Binden von Polymeren, insbesondere zum Aufbau von Molekülbibliotheken, durchgeführt werden kann.

Die Automatisierung der Synthese von Molekülbibliotheken auf Membranoberflächen erfolgt durch den Einsatz einer erfindungsgemäßen Durchflußeinrichtung.

Durchflußeinrichtungen werden bisher nur zu Filtrationszwecken eingesetzt und sind z.B. von der Firma Schleicher & Schüll, 37582 Dassel erhältlich.

Vorteilhafterweise wird eine Durchflußeinrichtung in Form eines Syntheseblocks gemäß Fig. 1 eingesetzt. Die einzelnen Teile des Syntheseblocks sind in den Fig. 2a - 2e gezeigt. Dieser Syntheseblock zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß ein inertes Material verwendet wird, vorzugsweise Delrin, PTFE oder keramische Materialien.

Der in Fig. 1 gezeigte Syntheseblock zeichnet sich durch einen dreiteiligen Aufbau aus, wobei zwischen Teil I und Teil II eine Synthesemembran angeordnet ist.

Teil I enthält nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die einen Innendurchmesser von ca. 3 mm haben, wobei die Bohrloch-Durchmesser natürlich jede für die jeweilige Anwendung geeignete Größe haben können. An der Unterseite ist jedes Bohrloch durch einen Dichtring, z.B. aus PTFE/Silikon, abgedichtet. Die Anzahl der Bohrlöcher beträgt mindestens 96, vorzugsweise 384 oder mehr.

Teil II weist vorzugsweise folgenden Aufbau auf: Unterhalb der x,y-Löcher von Teil I befindet sich eine grobporige Membran bzw. Platte, z.B. aus PE, PP, PTFE oder Delrin, von mehreren mm Dicke, vorzugsweise 2-15 mm, ganz bevorzugt

4-10 mm, als Unterlage für die vorzugsweise funktionalisierte Synthesemembran, die zwischen Teil I und II zu liegen kommt. Die Porengröße der grobporigen Membran beträgt vorzugsweise von 100 bis 250 μm , bevorzugt 120 bis 200 μm . In einer 1. Vertiefung von Teil II befinden sich eine entsprechende Anzahl von Bohrlöchern, die ebenso wie in Teil I mindestens 96, vorzugsweise 384 oder mehr, beträgt und auch mit jeweils einem Dichtring, z.B. aus PFTE/Silikon, abgedichtet sind. In einer 2. Vertiefung von Teil II wurde zur besseren Durchspülungs- und Absaugmöglichkeit ein Saugkanal zur Anlegung eines Vakuums vorgesehen. Durch diesen Aufbau von Teil II, insbesondere durch die grobporige Membran als Unterlage für die Synthesemembran, wird ein angelegtes Vakuum auch auf solche Regionen ausgeweitet, die außerhalb der Dichtungsringe liegen. Das Ansammeln und Verschleppen von unerwünschten Reagenzien wird so verringert. Außerdem ermöglicht diese Modifikation, daß mit einem einzigen Unterbau (Teil II und III) mehrere Reaktortypen (96-Loch, 384-Loch) verwendet werden können.

Teil III enthält eine Vorrichtung in Form mindestens eines Ansaugstücks, um an die Apparatur ein Vakuum anlegen zu können. Ebenso wie die Teile I und II weist Teil III nebeneinander angeordnete Bohrlöcher auf, die vorzugsweise in Anzahl und Größe denen der Teile I und II entsprechen. Eine bevorzugte Modifikation ist das Vorhandensein eines zweiten Vakuumkanals in Teil III, der verhindern soll, daß sich Reagenzien am äußeren Rand der Membran ansammeln. Die beiden Vakuumbereiche (Vakuumkammer unter der Membran, Vakuumkanal für die Randbereiche) sind durch Dichtungen, vorzugsweise aus Silikon, getrennt und können mit verschiedenen Unterdrücken betrieben werden.

Der Zusammenbau der Apparatur erfolgt durch Übereinanderlegen der Teile, wobei zur Arretierung noch Sicherungseinrichtungen, z.B. in Form von Schnallen, vorhanden sind.

Die sich zwischen Teil I und Teil II befindliche Synthesemembran ist eine solche, die sich zum Binden von Polymeren eignet und weist eine Porengröße von 0,1

bis $1,3 \mu\text{m}$, bevorzugt $0,2$ bis $1,0 \mu\text{m}$ auf. Eine solche Membran kann aus allen auf diesem Gebiet üblichen Materialien bestehen und sollte vorzugsweise an ihrer Oberfläche funktionelle Gruppen, wie Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Phosphat-, Alkyl-, Halogen-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thio-, Arylgruppen, Ethengruppen (z.B. Vinyl-, Vinyloxy-, Vinyloxycarbonyl sowie die entsprechenden reinen Thio- bzw. gemischten Thio-Analoga) oder Ethingruppen tragen. Als Grundmaterialien der Membranen eignen sich Nylon, Polyamid, Cellulose, Polypropylen, PFTE, Polyolefin, Polyethylen oder Polystyrol, Polyvinylidenfluorid, Glasfiber, PVC, Polymethylpenten, Polynorbornen-Copolymere (z.B. Topas, Fa. Hoechst). Ganz bevorzugt handelt es sich bei der verwendeten Membran um eine Membran aus oberflächenoxidiertem (hydrophilisiertem) Polypropylen, das entsprechend derivatisiert wurde.

In bevorzugter Weise weist die Membran Kompartimente auf, die einmal automatisch dadurch entstehen, daß die Membran in den Syntheseblock eingespannt wird und durch die Dichtringe an der Unterseite von Teil I des Syntheseblocks Abschnürungen entstehen, die eine seitliche Abgrenzung der runden Reaktionsflächen bewirken. Die seriell aufzutragenden Reagentien, insbesondere die aktivierten Monomere bei der Herstellung einer Molekülbibliothek, werden nun exakt dosiert zugegeben, um laterale Kontaminationen zu vermeiden. Das abgegebene Volumen sollte so bemessen sein, daß die entstehenden Flecken nicht ineinanderlaufen. Alle parallel verlaufenden chemischen Schritte, z.B. Aufbringen der Waschlösungen, erfolgt im Überschuß, d.h. die Chemikalien verteilen sich in allen Reaktionskammern, werden aber durch ein angelegtes Vakuum durch die Unterlage nach unten abgesaugt. Seitlich wird vorzugsweise ein weiteres Vakuum angelegt, um überschüssiges Reagenz abzusaugen (vgl. Fig. 2e).

Andererseits können schon vorher auf der Membran abgeschweißte Bereiche aufgebracht werden, die exakt den Löchern der Teile I und II des Syntheseblocks entsprechen und in diese eingepaßt werden müssen. Dadurch entsteht formal eine den üblichen Syntheseformaten identische Anordnung mit relativ kleinen,

gegeneinander abgegrenzten Membranflächen. Dies funktioniert in der Weise, daß die Membran in den Syntheseblock eingelegt wird. Durch Abdrücken der Dichtungsringe und Anlegen eines erhöhten Drucks und/oder Temperatur oder durch Abdichten mit einem inerten thermoplastischen Kunststoff (z.B. niedrig schmelzendes Polypropylengranulat) unterhalb der Dichtungen entstehen einzelne abgetrennte Reaktionskammern. Reagentien, die seriell oder parallel aufgetragen werden sollen, können nun auch im Überschuß aufgebracht werden, ohne daß es zu einer lateralen Kontamination kommt, weil die Membrankompartimente gegeneinander abgedichtet sind. Es entsteht eine "Spiegelei"-Struktur, deren abgegrenzte Einheiten einen Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Kontaminationen und Verschleppen von Reaktanten über die gesamte Membran.

Reagentien werden über handelsübliche Synthesizer (z.B. Spotsynthesizer der Fa. Abimed Analysentechnik, Langenfeld, Deutschland) in die Löcher von Teil I des Syntheseblocks auf die Membranoberfläche pipettiert und dort kovalent durch eine chemische Reaktion gebunden. Überschüssige Reagentien bzw. Waschlösungen werden mittels Vakuum abgesaugt. Dadurch verkürzt sich die Zykluszeit erheblich, die Bindung der Polymere an der Membranoberfläche und somit der Aufbau einer Molekülbibliothek erfolgt um ein Vielfaches schneller. Neben der minimierten Synthesezeit ermöglicht die nach wie vor vorhandene Membranstruktur, daß die komplette Membran nach beendeter Synthese einem Screening-Verfahren (z.B. Hybridisierung einer radioaktiv markierten DNA-Sonde aufgrund spezifischer Basenpaarung) unterzogen werden kann. Dies findet statt, ohne daß die Oligomeren in andere Gefäße wie im Stand der Technik überführt werden oder auf anderen Trägern verankert werden müssen. Dadurch ist gewährleistet, daß beispielsweise die gesamte Molekülbibliothek unter exakt gleichen Bedingungen auf spezifische Wechselwirkungen hin überprüft werden kann.

Unter Polymeren sollen bevorzugt DNA, RNA, Aminosäuren, Peptide, Proteine, Nukleinsäureanaloga (z.B. PNA, LNA) verstanden werden.

Die Erfindung wird weiter anhand der Figuren beschrieben, welche zeigen:

Fig. 1: Syntheseblock

Fig. 2: Aufbau des Syntheseblocks

- 5
- a: Syntheseblock Teil I Aufsicht
 - b: Syntheseblock Teil I Unterseite
 - c: Syntheseblock Teil I Unterseite, Bohrloch vergrößert
 - d: Syntheseblock Teil II Aufsicht
 - e: Syntheseblock Teil III Aufsicht

10

Fig. 3:

- a: Membran hybridisiert mit $d(T)_{16} \text{ }^{33}\text{PyATP}$
- b: Membran zusätzlich hybridisiert mit $d(C)_{16} \text{ }^{33}\text{PyATP}$
- c: Kontrolle

15 Die Erfindung wird weiter anhand des Beispiels beschrieben:

Beispiel

Membran: hydrophilisiertes Polypropylen, Porengröße $0,2 \mu\text{m}$, umgesetzt mit Trisamin-Jeffamin 500 (bisfunktionelles Amino-Polyethylenglykol) nach Carbonyldiimidazol-Aktivierung
Beladung: $0,12 \mu\text{mol}/\text{cm}^2$

25 Vorbehandlung: Membran mit einer Mischung aus 2 ml NMP, $33 \mu\text{l}$ -Diisopropylcarbodiimid (DIC), 62,0 mg Fmoc- β -Ala-OH, 27,0 mg HOAt eingeschweißt und 3 h bei 37°C inkubiert.

30 Reaktionszyklus:

- Capping in 20 ml DMF + $600 \mu\text{l}$ Essigsäureanhydrid; 30"

5

- Capping in 20 ml DMF + 600 μ l Essigsäureanhydrid: 2'
- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- 2 x waschen in Ethanol, 2' und 5'
- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- entschützen in 20% Piperidin in DMF
- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- 2 x waschen in Ethanol, 2' und 5'
- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- Färben in 20 ml DMF + 600 μ l BPB-Stammlösung, 10 mg/ml
- Entfärben in Ethanol
- trocknen

10

15

Aus allen zu spottenden Aminosäuren wurden 0,3 molare Stammlösungen in NMP hergestellt und über Molsieb bei 4°C aufbewahrt.

20

Vor dem Spotten wurde die jeweilige Stammlösung aufgewärmt und im Verhältnis 1:1:1 mit 0,3 molarer HOAt-Stammlösung und 0,4 molarer DIC-Stammlösung gemischt. Von dieser Mischung wurden 0,2 μ l pro Spot auf die Membran aufgetragen. Dies wurde 3 x wiederholt, die Reaktionszeit nach jedem Auftragen betrug jeweils 20-40 min.

Gespottet wurde ein 8x12 - Raster im Mikrotiterplattenformat.

25

Nach jeden Spotzyklus wurde der folgende, an die Apparatur gemäß Fig. 1 angepaßte Reaktionszyklus gefahren:

30

- Capping in 20 ml DMF + 600 μ l Essigsäureanhydrid (+ 600 μ l Pyridin); 200 μ l pro Spot; 10' Reaktionszeit, absaugen
- 2 x waschen in DMF; 200 μ l pro Spot; permanent absaugen
- 2 x waschen in Ethanol; permanent absaugen

- 8 -

5

- 2 x waschen in DMF; permanent absaugen
- entschützen in 20 % Piperidin in DMF; 10' Reaktionszeit, absaugen
- 2 x waschen in DMF; 200 μ l pro Spot; permanent absaugen
- 2 x waschen in Ethanol; permanent absaugen
- mindestens 45' trockensaugen.

Folgende Linkermoleküle werden aufgetragen:

10

- Fmoc-Rink-Handle (in Array 1, Zeilen 1-4) bzw. Fmoc- β -Ala-OH (in Array 2 und 3, Zeilen 5-8 und 9-12)
- Fmoc-Lys(Dansyl)-OH.

15

Danach wurden 10 Zyklen mit Fmoc-A(aeg)-OH (Zeilen 1, 5, 9); Fmoc-C(aeg)-OH (Zeilen 2, 6, 10); Fmoc-G(aeg)-OH (Zeilen 3, 7, 11) bzw. Fmoc-T(aeg)-OH (Zeilen 4, 8, 12) gespottet.

Die Membran wurde in die 3 Arrays aufgeteilt, Array 1 und 3 eingefroren.

20

Endbehandlung für Array 2:

25

Array 2 wurde 10 min bei RT in 9,5 ml TFA, 500 μ l Triisobutylsilan inkubiert (Abspaltung der Seitenschutzgruppen), 2 x in DMF und 1 x in Ethanol gewaschen und getrocknet.

Danach wurde Array 2 in Hybridisierungslösung ($d(T)_{16}$ $^{33}P\gamma$ ATP) für 30' bei RT inkubiert und gewaschen. Die Membran wurde dann über Nacht auf einem Phosphorimager-Screen exponiert. Es zeigte sich das in Fig. 3a gezeigte Bild.

30

Die Membran wurde anschließend gewaschen und zusätzlich in Hybridisierungslösung ($d(C)_{16}$ $^{33}P\gamma$ ATP) für 30' bei RT inkubiert, gewaschen und für 4 Tage auf

einen Phosphorimager-Screen exponiert. Die Signale sind deutlich wie in Fig. 3b gezeigt.

Die Effizienz der ersten Kopplung kann anhand der Fluoreszenz-Intensität des ersten ankondensierten Bausteins ermittelt werden. In diesem Fall wurde Fmoc-Lys(Dansyl)-OH als erster Baustein eingesetzt. Wird dieser Fluoreszenz-Label während der Synthese an bestimmten Punkten nur eingesetzt, kann über die relative Intensität die Kondensationsausbeute bestimmt werden. Es ergibt sich bei 353 nm (normale UV-Lampe) das in Fig. 3c gezeigte Bild. Hieraus läßt sich erkennen, daß die Verteilung der Spots punktuell stattfand und keine Kreuzkontamination erfolgt.

Patentansprüche

5

- 1) Durchflußeinrichtung mit mindestens dreiteiligem Aufbau (Teil I - III), wobei

10

- Teil I nebeneinander angeordnete Bohrlöcher enthält, die an ihrer Unterseite jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind,
- Teil II eine grobporige Membran; in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind; und in einer 2. Vertiefung einen Saugkanal zum Anlegen eines Vakuums enthält,
- Teil III in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind, und mindestens einen Anschluß zum Anlegen eines Vakuums enthält.

15

20

- 2) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 1, wobei sich zwischen Teil I und Teil II eine Synthesemembran, die zur Bindung von Polymeren befähigt ist, befindet.

25

- 3) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2, wobei die Synthesemembran funktionalisiert ist.

30

- 4) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Synthesemembran aus Nylon, Polyamid, Cellulose, Polypropylen, PFTE, Polyolefin, Polyethylen oder Polystyrol, Polyvinylidenfluorid, Glasfiber, PVC, Polymethylpenten oder Polynorbornen-Copolymere ist.

- 5) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 3 oder 4, wobei die Synthesemem-

bran Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Phosphat-, Alkyl-, Halogen-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thio-, Arylgruppen, Ethengruppen (z.B. Vinyl-, Vinyloxy-, Vinyl-oxycarbonyl sowie die entsprechenden reinen Thio- bzw. gemischten Thio-Analoga) oder Ethingruppen aufweist.

5

6) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Teil III zwei Anschlüsse zum Anlegen von Vakuum aufweist.

10

7) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die grobporige Membran in Teil II aus Polyethylen, Polypropylen, PTFE oder Delrin besteht.

8) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Durchflußeinrichtung aus einem inerten Material aufgebaut ist.

15

9) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 8, wobei das inerte Material Delrin, PTFE oder keramisches Material ist.

20

10) Verwendung der Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen.

11) Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich um den Aufbau von membrangebundenen Molekülbibliotheken handelt.

25

12) Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, wobei die Polymeren bzw. Molekülbibliotheken DNA, RNA, Aminosäuren, Peptide, Proteinen, Nukleinsäureanaloga umfassen.

Zusammenfassung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen, deren Position dort über x,y-Parameter festgelegt wird. Insbesondere wird diese Durchflußeinrichtung bei einem Verfahren zur Synthese von membrangebundenen Molekülbibliotheken eingesetzt. Eine erfindungsgemäße Durchflußeinrichtung in Form
- 10 eines Syntheseblocks ist in Fig. 1 gezeigt.

Syntheseblock

Teil I: 16 x 24 (384) durchgehende Bohrloecher ca 3 mm Durchmesser

Teil II: 16 x 24 (384) durchgehende Bohrloecher ca 3-0.5 mm Durchmesser

Teil III: Vakuumkammer

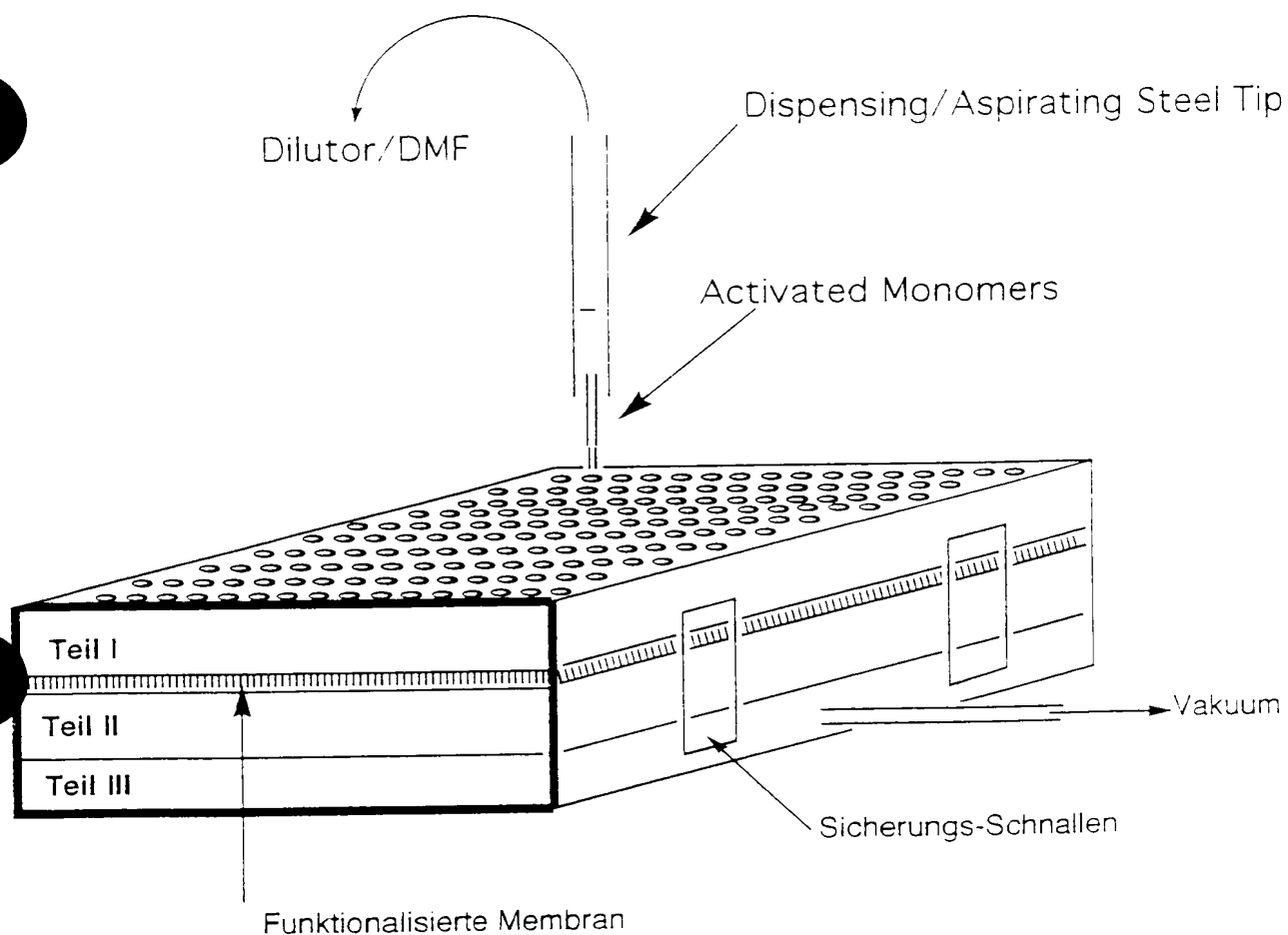
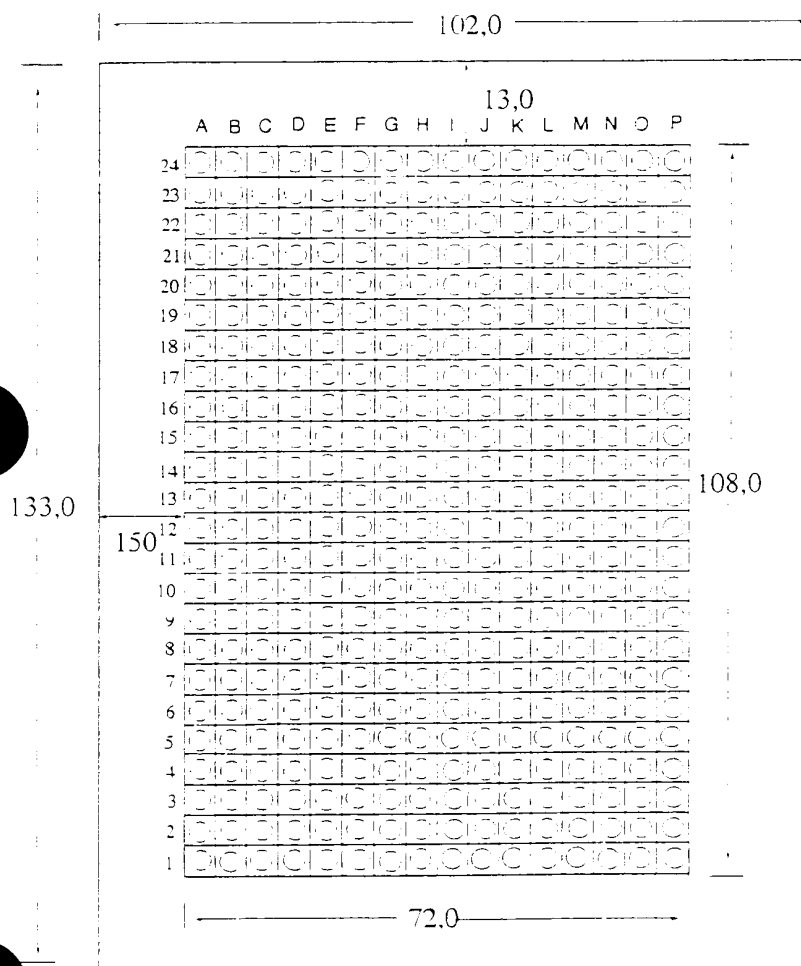


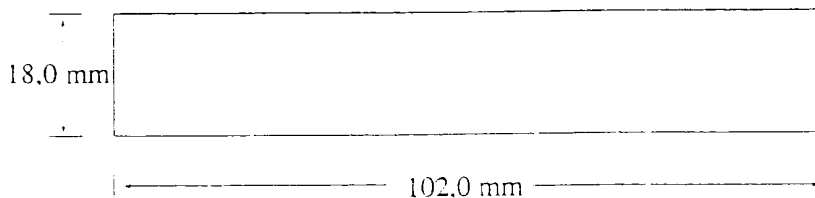
Fig. 1

Syntheseblock (16x24=384) Teil I Aufsicht



Aufsicht:

○ Bohrloch Oberseite
3,00 mm Durchmesser

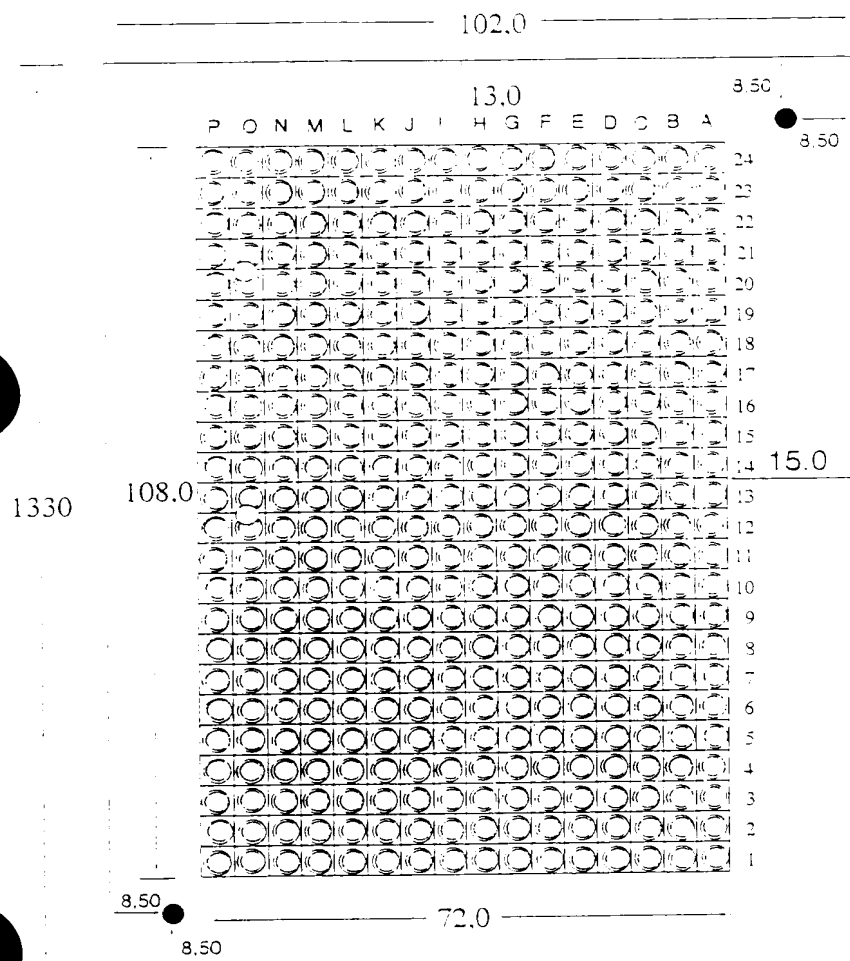


Seitenansicht:

Alle Angaben in mm; bei 3,0 mm Aussendurchmesser ergibt sich ein seitlicher Abstand von insgesamt $72-48 = 24$ mm bzw. $108-72 = 36$ mm also $24/16 = 36/24 = 1,50$ mm Abstand von Aussenkante Bohrung 1 zu Bohrung 2; auf der Unterseite mit 3,8-4,0 mm versenktem Bohrdurchmesser ist der Abstand 0,7-0,5 mm.

Fig. 2a

Syntheseblock (16x24=384) Teil I Unterseite



Unterseite:

- Bohrloch fuer Fixierstift
Durchmesser 3.50 mm
Bohrtiefe 5.00 mm
- Bohrloch Unterseite
versenktes Bohrloch 1.0 mm (?)
3.00 mm Innendurchmesser
4.00 mm Aussendurchmesser
- Dichtring aus PTFE/Silikon (?)
Innendurchmesser 3.00 mm
Aussendurchmesser 4.00 mm

Alle Angaben in mm

Fig. 2b

Syntheseblock (16x24=384) Teil I Unterseite
Bohrloch vergrößert

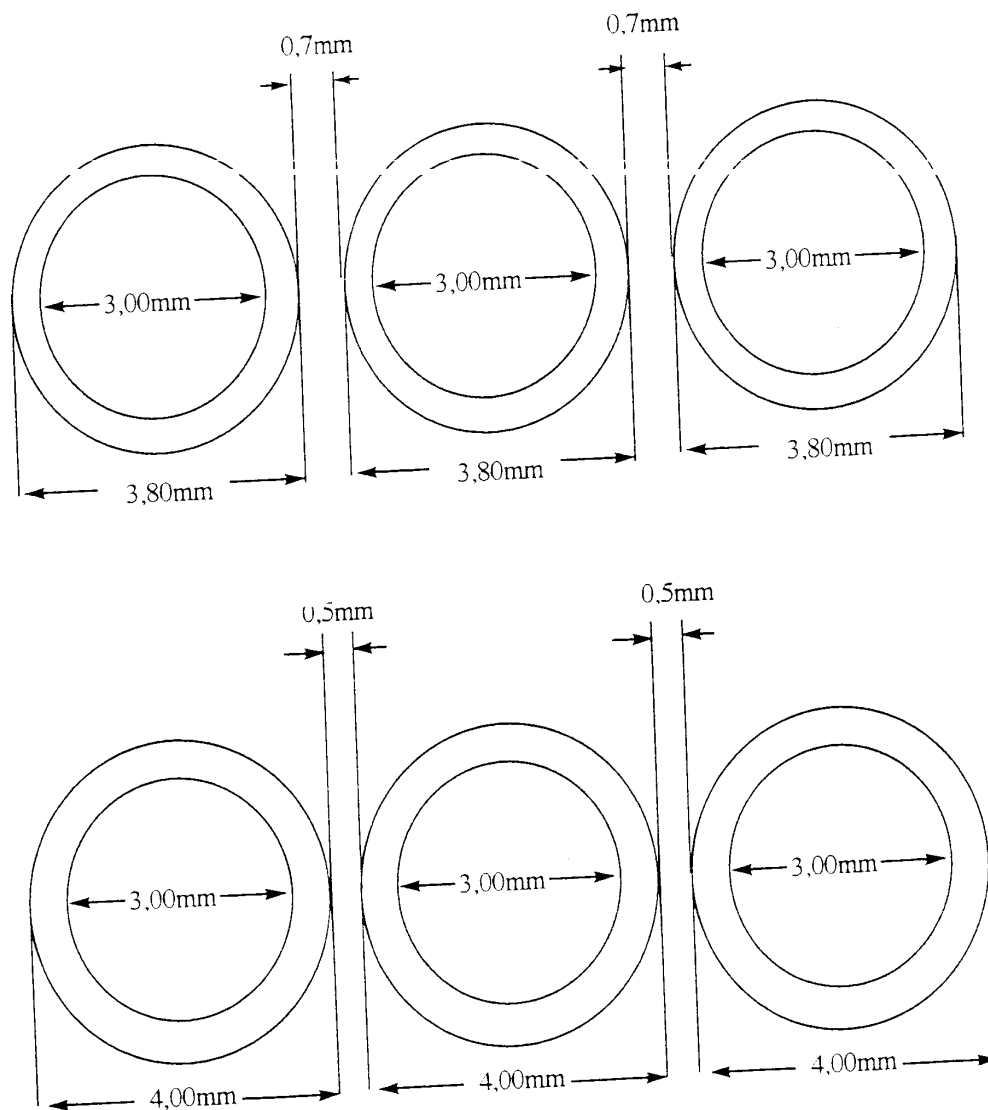


Fig. 2c

Durchflußsyntheseblock Prototyp II Teil II-Aufsicht

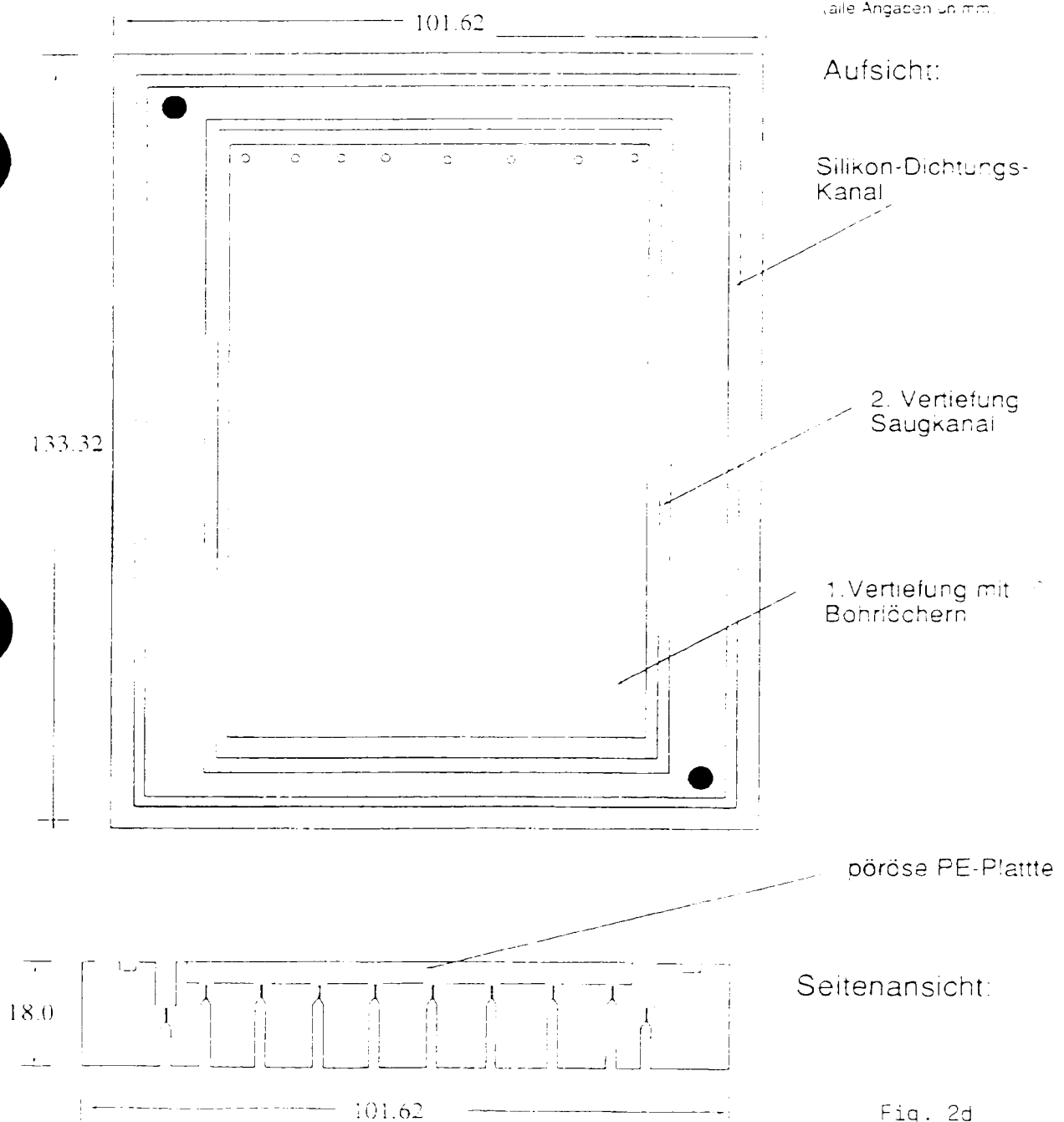


Fig. 2d

Durchflußsyntheseblock Prototyp II Teil III-Aufsicht

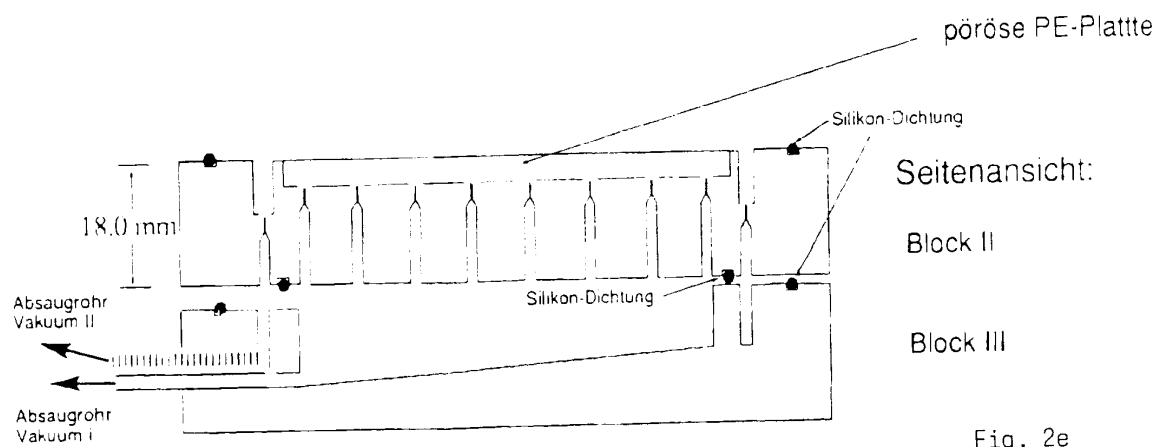
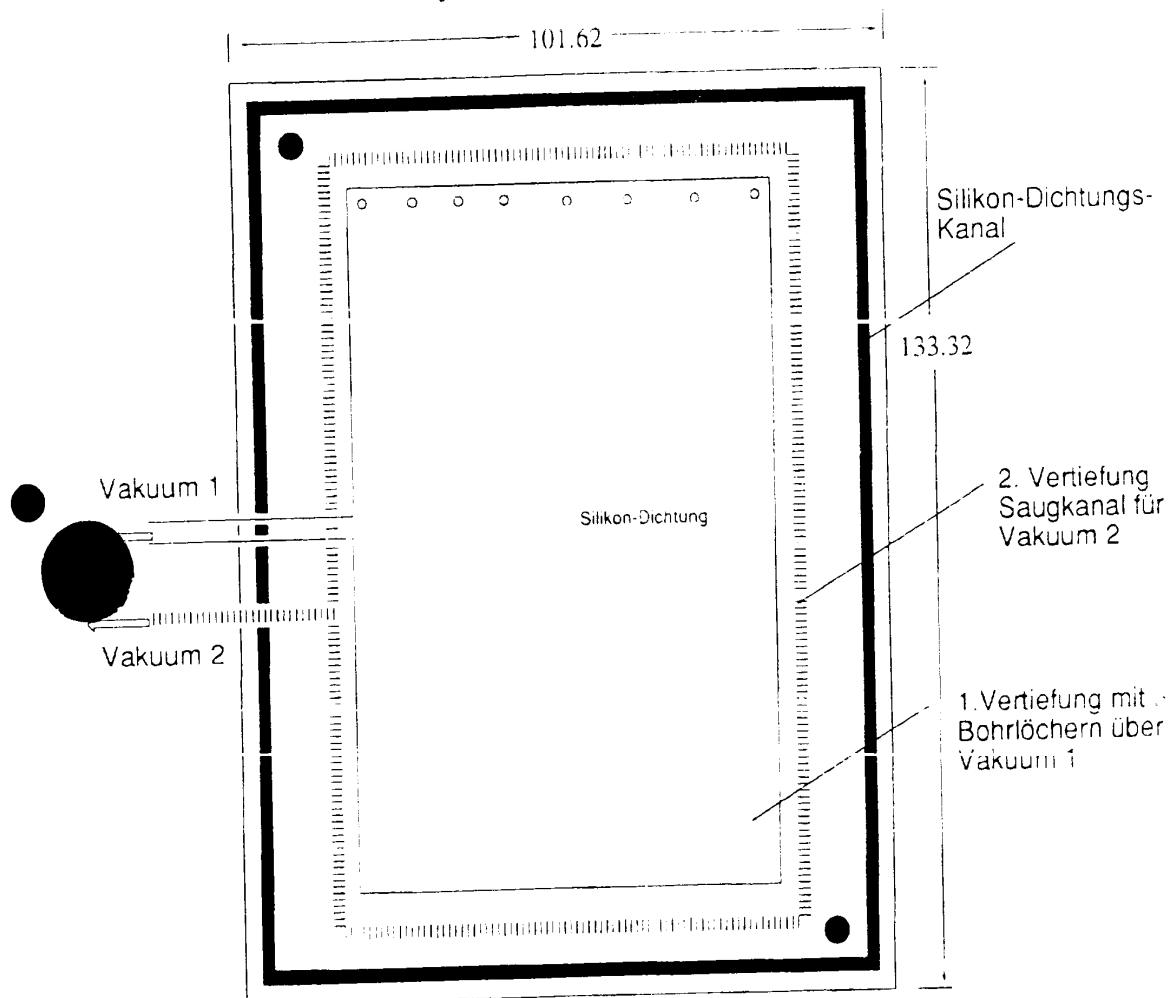


Fig. 2e

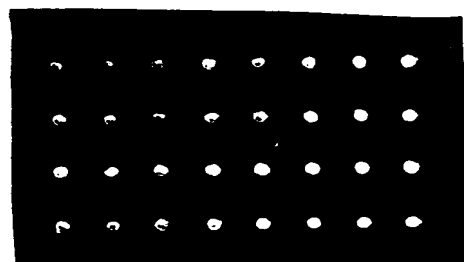
	1	2	3	4	5	6	7	8
A	•	•	•	•	•	•	•	•
C								
G								
T								

(a)

	1	2	3	4	5	6	7
A	•	•	•	•	•	•	•
C							
G	•	•	•	•	•	•	•
T							

(b)

Die Spalte 8 wurde versehentlich nicht detektiert!



(c)

Fig. 3